Lane Medical Library

Aus der II. medizinischen Klinik der Charité
Direktor: Prof. Dr. G. v. Bergmann

STANFORD UNIVERSITY
JUL
12
1938
LIBRARY

Die Wirkungen des Sympatols auf den Kohlehydrat- und Kreatinstoffwechsel.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
der
Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von
FRIEDRICH PFLUG
aus Berlin

Tag der Promotion: 15. Januar 1938

Buchdruckerei Franz Linke, Berlin NW 7, Marienstraße 13

M 436

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Siebeck
Referent: Dr. Brentano
Korreferent: Prof. Dr. v. Bergmann

Vor etwa zehn Jahren ist in die Kreislaufstherapie ein neuer Stoff eingeführt worden, der, chemisch dem Adrenalin sehr nahestehend, dessen therapeutisch erwünschte Kreislaufswirkung noch erheblich übertrifft: das Sympatol. Es ist inzwischen für den Arzt ein ganz unentbehrliches Hilfsmittel geworden, vor allen Dingen bei der Bekämpfung des Vasomotorenkollapses und der peripheren Kreislaufschwäche. Ueber die Art seiner Wirkung auf die Kreislaufsorgane sind wir durch zahlreiche Arbeiten bestens unterrichtet (20, 28).

Nun liegt der Verdacht nahe, daß eine Substanz von so ausgesprochen sympathicotropem Effekt auf die Kreislaufsorgane wie das Sympatol auch entsprechend sympathicotrope Wirkungen auf den Stoffwechsel hat. Ja, es ist daran zu denken, daß es womöglich ein noch stärkeres Stoffwechselgift ist als das Adrenalin, da seine sympathicotrope Kreislaufwirkung erheblich länger anhält als diejenige des Adrenalins. So dauert zum Beispiel die durch Sympatol hervorgerufene Steigerung des Blutdrucks beim Menschen etwa 1 bis 1½ Stunden, die durch Adrenalin bedingte Blutdrucksteigerung jedoch nur ungefähr 10 Minuten (19). Von diesem Gesichtspunkte aus ist die Befürchtung verständlich, daß das Sympatol ähnliche oder womöglich noch intensivere und damit ungünstigere Wirkungen auf den Stoffwechsel haben könnte als das Adrenalin.

Wir meinen damit den Glykogenschwund, den Adrenalin in kürzester Zeit vor allem in der Muskulatur, weniger in der Leber hervorruft. Dieser führt bekanntermaßen zu einer Ausschwemmung des Glykogens aus der Muskulatur in Form von Milchsäure und damit zu einer starken Erhöhung des Milchsäurespiegels im Blute (10), während aus der Leber das Glykogen in Form von Zucker ausgeworfen wird, unter starker Hyperglykaemie und Glykosurie. Der durch Adrenalin hervorgerufene Glykogenschwund in der Muskulatur geht nach den Untersuchungen Brentanos einher mit dem Auftreten von Kreatin im Harn (5,7). Es kommt unter Adrenalin gleichzeitig zu einem Komplex von anderen Stoffwechselstörungen, z. B. auch im Fettstoffwechel — Störungen, wie wir sie auch als Wirkungen anderer Stoffwechselgifte kennen, zu einem Komplex von Erscheinungen, der als der „Symptomenkomplex des Glykogenzerfalls in der Skelettmuskulatur“ bezeichnet wird.

Eine Prüfung der Stoffwechselwirkung des Sympatols erschien uns um so notwendiger, als die wenigen Untersuchungen, die bisher über diese Frage angestellt wurden, zu nicht ganz klaren und

zum Teil einander widersprechenden Ergebnissen gekommen sind. So fanden v. Euler und Liljestrand (15) nach Sympatol eine erhebliche Zunahme des Sauerstoffverbrauchs. Auch Frank und Kratz (17) sahen beim gesunden Menschen eine ähnliche Oxydationssteigerung, die eine Stunde nach Injektion von 2 ccm Sympatol 30% gegenüber dem Ruhenüchternumsatz betrug und nach 3 ccm Sympatol sogar bis auf 47% anstieg. Das sind Wirkungen, wie wir sie in ähnlichem Ausmaß auch vom Adrenalin kennen — Wirkungen, die genau wie beim Adrenalin auch unter Sympatol den Eintritt eines starken Glykogenzerfalls in der Muskulatur vermuten lassen. Denn die nach Adrenalininjektion auftretende Steigerung des Sauerstoffverbrauchs ist ja wohl zu einem großen Teil bedingt durch die plötzlich den Körper überschwemmende Milchsäure, die, dem Muskelglykogen entstammend, den Organismus zu ihrer möglichst schnellen oxydativen Beseitigung in der Leber nötigt (wobei allerdings nur ein Teil verbrannt zu werden braucht, während ein anderer Teil entsprechend dem Pasteur-Meyerhofschen Gesetz wieder zu Glykogen resynthetisiert wird). Damit kommt es zwangsweise zu einer starken Steigerung des Sauerstoffverbrauches. Auch in Bezug auf das Leberglykogen hat Baumann (2) kürzlich über eine ganz ähnliche ungünstige Wirkung des Sympatols berichtet, wie wir sie von Adrenalin her kennen. Er sah nämlich bei Kaninchen, die er mit einer Kochsalz-Traubenzucker-Infusion unter Zusatz von Sympatol behandelte, eine erhebliche Abnahme des Leberglykogens, die im Durchschnitt in allen Versuchen fast so hochgradig war wie diejenige, die er bei seinen Adrenalinkontrollen beobachten konnte. Dabei kam es, wie bei Adrenalin, gleichzeitig zu starker Hyperglykaemie als Ausdruck der Ausschwemmung des Leberglykogens sowohl wie der Unfähigkeit zur Assimilation des infundierten Zuckers. Auch Lasch (21) fand nach subkutaner Injektion von 0,1 g Sympatol beim Kaninchen eine nicht unerhebliche Hyperglykaemie — eine Beobachtung, die durch die gleichen Angaben von Ehrismann und Maloff (13, 14) bestätigt wird, allerdings ohne Nennung von Zahlen. Im gleichen Sinne spricht die Beobachtung von Bertram (3), der beim Diabetiker fand, daß der sonst durch Insulin hervorgerufene Abfall des Blutzuckers durch perorale Gaben von 0,1 bis 0,3 g Sympatol gehemmt wird. Daraus muß man schließen, daß Sympatol denselben Antagonismus dem Insulin gegenüber besitzt wie das Adrenalin und damit auch dessen unerwünschte Stoffwechselwirkungen.

Demgegenüber finden sich aber in der Literatur andererseits auch einige wenige Hinweise, die gegen eine Adrenalin-gleiche Wirkung des Sympatols auf den Stoffwechsel sprechen. So hat

Rühl (27) bei intravenöser Dauerinfusion von Sympatol beim Menschen keine nennenswerte Veränderung des Blutzuckers gesehen. Ebenso vermißten auch Frank und Kratz (17) nach subkutaner Injektion von 60 bis 80 mg Sympatol beim Menschen eine Hyperglykaemie, obwohl der Blutdruck danach deutlich anstieg. Auch Kottlors und Faust (19) fanden beim gesunden Menschen keine Beeinflussung des Blutzuckers. Schließlich stellten Ehrismann und Maloff (14) fest, daß nach Sympatol keine Glykosurie auftritt, während von Lasch (21) eine allerdings sehr geringe Glykosurie beobachtet wurde. Von besonderem klinischen Wert ist die Angabe von Poczka und Steigerwald (25), die nach Sympatol beim komatösen und nicht komatösen Diabetiker niemals eine schädigende Wirkung auf den Kohlehydratstoffwechsel gesehen haben, der ja beim Zuckerkranken besonders empfindlich und damit ein besonders feiner Indikator für die Schädlichkeit eines Stoffes ist. Auch Bertram (4) lobt das Sympatol bei der Behandlung des diabetischen Komas. Das sind alles Anhaltspunkte, die gegen eine adrenalinähnliche Wirkung des Sympatols auf den Stoffwechsel sprechen und die damit in Widerspruch stehen zu den im voraufgegangenen Absatz zusammengefaßten Literaturangaben.

Eigene Versuche.

Es ist also aus dem Material, das uns die Literatur bietet, die Frage nicht zu entscheiden, ob Sympatol den gleichen Stoffwechseleffekt besitzt wie Adrenalin. Wir beschlossen daher — angesichts der großen praktischen Bedeutung der Frage — die Antwort darauf in eigenen Untersuchungen zu bekommen. Als Test für unsere Untersuchungen diente uns zunächst einmal das Verhalten des Leber- und Muskelglykogens, jener wichtigen Substanz, die ja offenbar den direkten Angriffspunkt des Stoffwechseleffekts des Adrenalins darstellt. Wir interessierten uns in einer zweiten Gruppe von Versuchen für das Verhalten von Blutzucker und Milchsäure, die ja, wie oben besprochen, durch jeden Angriff auf das Leber- bezw. Muskelglykogen sekundär eine Zunahme erfahren. Die Größe der Zuckermobilisation in der Leber geht weiter klar hervor aus der Größe der Harnzuckerausscheidung, die als Folge sympathicotroper Giftwirkung auftritt. Wir haben sie in besonderen Versuchen (Gruppe III) für sich allein geprüft. Und schließlich haben wir nach dem Auftreten von Kreatin im Harn geforscht, das ja nach Brentano als besonders feiner Indikator für einen im Muskel auftretenden Glykogenzerfall gelten kann (5). Diese Untersuchungen sind in einer

vierten Versuchsgruppe zusammengefaßt. Das Verhalten dieser verschiedenen Stoffwechselreaktionen unter dem Einfluß von Sympatol wurde jeweils immer untersucht im Vergleich mit Adrenalin.

Methode.

Für die Glykogenbestimmungen wurden die Organe nach dem Pflüger'schen Verfahren (24) behandelt und nach dem Hydrolysieren als Zucker nach Hagedorn und Jensen (18) bestimmt. Die Blutmilchsäurewerte wurden nach Mendel und Goldscheider (22, 23) mit der Modifikation von Brentano (6), die Blutzucker nach Hagedorn und Jensen (18) errechnet. Das Kreatin und Kreatinin wurde kolorimetrisch nach Folin (16,1) unter Beobachtung der von Riesser und Brentano (26) angegebenen Verbesserungen bestimmt.

I.

Einfluß des Sympatols auf Leber- und Muskelglykogen.

Die Versuche wurden an Ratten ausgeführt. Es kamen nur gesunde Tiere ohne Kreatinurie zur Verwendung. Denn die Anwesenheit von Kreatin im Harn weist ja jedesmal auf das Bestehen einer schweren Störung im Kohlehydratstoffwechsel hin mit Verminderung des Muskelglykogens (5) und einer Erschwerung des Glykogenbildungsvermögens aus Traubenzucker (8). Die Tiere mußten vor dem Versuch 24 Stunden hungern und bekamen dann 0,5 g Traubenzucker pro 100 g Körpergewicht in 25 % wässriger Lösung durch die Schlundsonde. Drei Stunden später, also nach Abschluß der Resorptionszeit, setzte der eigentliche Versuch ein — zu einer Zeit also, wo die Glykogenbildung, besonders in der Muskulatur, ein Optimum erreicht hat. Es bekam in diesem Augenblick ein Teil der Tiere Sympatol (20 mg/kg subkutan), bzw. Adrenalin (0,2 mg/kg). Ein anderer Teil diente zur Kontrolle, mit der irgendein weiterer Eingriff nicht mehr vorgenommen wurde.

Es wird nunmehr zunächst der absolute Glykogengehalt der ganzen Leber bzw. der beiden Hinterschenkel bestimmt. Die Herausnahme der Leber bietet keinerlei Schwierigkeiten. Die Hinterschenkel wurden in der Weise präpariert, daß zunächst die Haut — nachdem sie in Nabelhöhe mit der Schere durchtrennt worden ist — vom Bauche her bis zu den Fußgelenken abgezogen wird. Dann werden beide Füße im oberen Sprunggelenk abgeschnitten. Vom Rumpfe werden die Hinterschenkel in der Weise entfernt, daß mit der Schere Bauch- und Rückenmuskulatur vom Ligamentum inguinale bzw. vom Darmbeinkamm des Beckens abgetrennt werden und dabei die Wirbelsäule

durchschnitten wird. Auch der Schwanz wird durch einen Scherenschnitt vom Becken gelöst. Es wird auf diese Weise die gesamte Muskulatur der unteren Extremitäten in völlig unverletztem Zustand erhalten — mit Ausnahme nur des Musculus psoas, der in der Höhe des Darmbeinkamms zusammen mit der Wirbelsäule durchtrennt wird. Die Unverletztheit der Muskulatur ist ja für zahlreiche Stoffwechseluntersuchungen (in unserem Falle für die Glykogenbestimmung) unbedingtes Erfordernis. Die bei diesem Verfahren im Becken noch zurückbleibenden Eingeweide werden von ihrer Umgebung stumpf gelöst und entfernt. Die gesamte Präparation der unteren Extremitäten dauert nicht länger als eine Minute.

Dann kommen Leber sowohl wie Hinterschenkel in je ein Glas mit heißer 60% Kalilauge (10 ccm für die Leber, 25 ccm für die Muskulatur), und es wird in beiden Organen der absolute Glykogengehalt nach dem Pflüger'schen Verfahren bestimmt. Um die so erhaltenen absoluten Glykogenwerte, deren Größe entsprechend dem verschiedenen Gewicht der einzelnen Ratten sehr schwankt, untereinander vergleichbar zu machen, werden sie alle auf ein Tiergewicht von 100 g umgerechnet. Wenn also beispielsweise bei einer Ratte von 150 g Gewicht (maßgebend ist dabei das Gewicht nach 24 Stunden Hunger, also gerade vor der Zuckerfütterung) in der gesamten Leber 60 mg Glykogen gefunden würden, so würde die Leber des entsprechenden 100 g-Idealtieres 40 mg Glykogen enthalten. In dieser Weise sind sämtliche gefundenen absoluten Glykogenwerte reduziert auf eine Ratte mit dem Idealgewicht von 100 g. Unsere Versuchsanordnung stimmt weitgehend mit jener überein, die in den berühmten Bilanzversuchen von Cori und Cori (9, 11, 12) zur Prüfung von Adrenalin- und Insulinwirkung zuerst angegeben worden ist. Namentlich auch die Angabe des Glykogens in absoluten Gewichtswerten (nämlich in Milligramm), bezogen auf ein 100-g-Tier, ist diesen Autoren zu verdanken. Sie hat vor der sonst üblichen Angabe prozentualer, d. h. relativer Substanzwerte (bezogen auf 100 g Organ) große Vorteile.

Die Versuche ergaben einen ganz deutlichen Unterschied für die Sympatol- und die Adrenalinwirkung. Die Einzelheiten gehen aus der Tabelle 1 a hervor. Nimmt man nun das Mittel der dort gefundenen Durchschnittszahlen für die Kontrollen, die Sympatol- und die Adrenalintiere, so erhält man Werte, die sich sehr gut miteinander vergleichen lassen. Diese Zahlen sind in Tabelle 1 b zusammengestellt.

Tabelle 1 a: Absoluter Glykogengehalt in mg von beiden Hinterschenkeln (= Muskulatur) bzw. Leber, reduziert auf 100-g-Ratte.

I. bei unbehandelten Tieren (= Kontrollen),
II. nach Sympatolininjektion (20 mg/kg),
III. nach Adrenalininjektion (0,2 mg/kg).

Zeit nach Std.	I. Kontrolle Nr.	Leber	Muskel	II. Sympatol Nr.	Leber	Muskel	III. Adrenalin Nr.	Leber	Muskel
2	31	24,01	84,71	8	23,81	56,48	8	35,65	19,27
				32	11,04	72,24			
				37	19,30	79,01			
Durchschn.		24,01	84,71		19,57	65,57		46,07	29,76
4	17	14,80	80,90,	14	11,70	72,09	7B	41,49	25,51
				16	18,05	72,50	8B	34,72	25,46
				24	21,96	71,13	11B	36,04	17,44
				25	5,00	60,83	12B	49,21	3,92
Durchschn.		14,80	80,90		14,17	69,14		40,36	18,08
6	39	5,12	40,94	46	2,49	49,66	40	23,81	19,36
	54	11,46	52,54	48	5,18	70,97	50	80,90	35,59
				51	27,27	68,18			
				56	94,05	62,12			
				57	23,59	50,18			
Durchschn.		8,29	46,74		30,51	60,22		52,35	27,47

Tabelle 1 b: Zusammenfassung der Tabelle 1 a.

nach Stunden	Kontrollen Leber	Muskel	Sympatol Leber	Muskel	Adrenalin Leber	Muskel
2	24,01	84,71	19,57	65,57	46,07	29,76
4	14,80	80,90	14,17	69,14	40,36	18,08
6	8,29	46,74	30,51	60,22	52,35	27,47
Durchschnitt:	15,70	70,78	21,41	64,98	46,21	25,10

Es zeigt sich hier, daß bei den Kontrollen die Hinterschenkelmuskulatur im Durchschnitt 70,78 mg Glykogen enthält, bei den Sympatoltieren dagegen 64,98 mg. Die Sympatoltiere hatten also in ihrer Hinterschenkelmuskulatur nur um 5,80 mg Glykogen, d. h. relativ um 8,2% weniger als die unbehandelten Kontrollen. Das ist ein Unterschied, der durchaus noch in dem Bereich der normalen Variationsbreite des Muskelglykogens fallen kann. Die Adrenalintiere jedoch enthielten nur 25,10 mg in beiden Hinterschenkeln,

also um 45,68 mg bzw. 64,5% Glykogen weniger als die Kontrollen. Es war also das Muskelglykogen der Adrenalintiere fast auf den dritten Teil gegenüber demjenigen der Kontrollen vermindert. Es hat somit schon dieser Versuch das Ergebnis, daß die geradezu drastischen Wirkungen, die Adrenalin auf das Muskelglykogen ausübt, dem Sympatol so gut wie völlig abgehen.

Auch das Leberglykogen zeigt in diesen Versuchen deutlich die Veränderungen, die Cori und Cori (12) als erste beschrieben haben: Es nimmt unter Adrenalin auf 46,26 mg Glykogen zu gegenüber einem Glykogengehalt von 15,70 mg bei den unbehandelten Kontrollratten. Das entspricht einem Anstieg auf 295%, also auf fast das dreifache. Aber auch unter Sympatol kommt es zu einem geringen Zuwachs des Leberglykogens, der aber nur 5,71 mg beträgt und einer Zunahme um 36,3% entspricht. Das Ansteigen des Leberglykogens unter Adrenalin konnte ja von Cori und Cori in der Weise geklärt werden, daß Adrenalin das Muskelglykogen ganz akut zum Zerfall bringt bis zur Abbaustufe der Milchsäure. Diese tritt ins Blut über, gelangt in die Leber und wird dort zu einem erheblichen Teil wieder zu Glykogen aufgebaut. Es zeigt das Sympatol also auch am Leberglykogen zwar deutlich eine adrenalinähnliche Wirkung, sie beträgt aber auch hier nur etwa den 6. Teil derjenigen des Adrenalins.

Es geht aus dieser Versuchsgruppe hervor, daß das Sympatol nur einen ganz minimalen Einfluß auf Muskel- und Leberglykogen hat. Es führt nicht annähernd zu dem katastrophalen Glykogenschwund in der Muskulatur, wie er von Adrenalin bekannt ist.

II.

Einfluß des Sympatols auf Blutzucker und Milchsäure.

Wenn die Wirkung des Sympatols auf Muskel- und Leberglykogen tatsächlich nur gering ist, wie im vorigen Abschnitt gezeigt werden konnte, so muß sich ein derartiges Verhalten auch am Niveau der Blutmilchsäure und des Blutzuckers zu erkennen geben. Denn bei einer mit dem Adrenalin identischen Stoffwechselwirkung des Sympatols müßte es zu einer Ausschwemmung der Glykogendepots in Muskulatur und Leber in Form von Milchsäure und Blutzucker in die Blutbahn kommen.

Zur Prüfung dieser Frage wurden gesunde, kreatinfreie Kaninchen einmal mit 10 mg/kg Sympatol gespritzt und in einem zweiten Versuch denselben Tieren zum Vergleich 0,1 mg/kg Adrenalin gegeben. Das Ergebnis dieser Versuche bringt Tabelle 2. Wir finden dabei unter Adrenalin den bekannten kräftigen Anstieg der

Tabelle 2: Verhalten der Blutmilchsäure und des Blutzuckers beim Kaninchen nach Sympatol (10 mg/kg) und Adrenalin (0,1 mg/kg).

		Milchsäure in mg % nach						Anstieg		Blutzucker in mg % nach						Anstieg	
Nr.	nach	vorher	20′	40′	60′	90′	120′	in mg %	in % d. Ausgangswerts	vorher	20′	40′	60′	90′	120′	in mg %	in % d. Ausgangswerts
11	Adr.	40,0	71,5	80,3	96,0	52,0	44,5	56	140	110	253	310	323	362	362	252	229
11	Symp.	42,5	41,0	42,5	44,0	44,0	42,5	2	5	83	100	—	121	113	102	38	31
12	Adr.	38,0	70,3	72,0	70,8	62,0	36,0	33	87	96	180	320	356	362	359	266	277
12	Symp.	40,0	41,5	40,0	41,5	43,0	41,5	3	8	92	92	98	98	92	94	6	7
13	Adr.	52,5	77,5	115,0	147,5	131,3	120,0	95	181	115	160	183	194	198	143	83	72
13	Symp.	57,5	56,3	60,0	57,5	58,8	57,5	3	5	112	134	132	136	128	125	24	21
Durchschnitt:																	
	Adr.	43,5	73,4	89,1	104,8	81,8	66,8	61,2	136	107	198	271	291	307	288	200,2	192,7
	Symp.	46,7	46,3	47,5	47,7	48,6	47,2	2,76	6	96	109	115	118	111	107	22,7	19,7

Blutmilchsäure, der bei unseren Versuchen mindestens 33 mg % (bei Tier Nr. 12) betrug und höchstens 95 mg % (Tier Nr. 13) war. Das bedeutet im Durchschnitt bei unseren Versuchen eine Erhöhung des Milchsäurespiegels um 61,2 mg % bzw. relativ um 136 % des Ausgangswertes. Nach Sympatol dagegen betrug der Anstieg der Milchsäure bei einem Tier nur 2 mg %, bei den übrigen 3 mg % — im Durchschnitt also nur 2,67 mg % bzw. relativ nur 6 % des Ausgangswertes. Etwas stärker jedoch ist die Wirkung des Sympatols auf den Blutzucker: Es fand sich als geringster Anstiegswert 6 mg %, als höchster 38 mg %. Im Durchschnitt der Versuche steigt der Blutzucker um 22,7 mg %. Das bedeutet im Mittel bei allen Versuchen einen Zuwachs an Blutzucker relativ um 19,7 % gegenüber dem Ausgangswert. Aber die Mobilisierung von Leberglykogen durch Sympatol, die sich aus diesen Versuchen ergibt, ist mit der entsprechenden Adrenalinwirkung überhaupt nicht zu vergleichen. Bei denselben Tieren führte nämlich die Injektion von 0,1 mg/kg Adrenalin zu einer Hyperglykämie, die im geringsten Falle 83 mg % über dem Ausgangswert lag, im höchsten Falle 266 mg % darüber, und im Durchschnitt der Versuche 200,2 mg % ausmachte. Das entspricht einer relativen Steigerung des Blutzuckerspiegels von durchschnittlich 192,7 % nach Adrenalin, also bis zum dreifachen des Ausgangswertes, während Sympatol bei den gleichen Tieren zu einem Blutzuckerzuwachs führte, der nicht einmal den fünften Teil des Ausgangswertes betrug.

Wichtig ist ferner eine zweite Feststellung, die sich leicht aus der Tabelle ablesen läßt: daß nämlich die Dauer der Sympatolwirkung auf Blutzucker und Milchsäure jeweils nur kurz ist und nicht bzw. nicht viel länger als diejenige des Adrenalins anhält. Diese Beobachtung ist deswegen interessant, weil ja die Kreislaufwirkung des Sympatols von erheblich längerer Dauer zu sein pflegt als diejenige des Adrenalins. Im Durchschnitt aller unserer Versuche ist das Maximum des Milchsäureanstiegs beim Sympatol nach 70 Minuten erreicht, beim Adrenalin nach 45 Minuten, es beginnt dann die Kurve wieder abzufallen. Beim Blutzucker findet sich das Maximum schon nach 45 Minuten und erst nach 90 Minuten beim Adrenalin. Daraus geht hervor, daß die Sympatolwirkung auf den Blutzucker erheblich kürzer anhält als diejenige des Adrenalins, während umgekehrt der geringe Einfluß, den Sympatol auf die Blutmilchsäure hat, etwas länger andauert, als derjenige des Adrenalins.

Es sind also Blutzucker- und Blutmilchsäuresteigerungen nach Sympatol, im Gegensatz zum Adrenalin, auch nur in ganz geringem,

praktisch wohl bedeutungslosem Maße vorhanden. Es läßt sich auch aus diesen Versuchen schließen, daß der Einfluß des Sympatols auf Leber- und Muskelstoffwechsel nur minimal sein kann.

III.
Einfluß des Sympatols auf die Glykosurie.

Der vorige Abschnitt hatte gezeigt, daß Sympatol zu einer, wenn auch nur geringen, Hyperglykaemie führt, die zudem schneller wieder abklingt als die Adrenalinhyperglykaemie. Es muß also Sympatol doch eine gewisse Mobilisierung von Leberglykogen auslösen. Als ein quantitativer Anhalt dafür, welche Größe wohl diese Glykogenmobilisierung annimmt wurde bei Kaninchen auf die Ausscheidung von Zucker im Harn nach Sympatol geachtet. Zum Vergleich diente auch hier wiederum ein entsprechender Versuch mit Adrenalin am selben Tier. Um möglichst drastische Wirkungen zu erzielen, wurden die Dosen für Adrenalin sowohl wie für Sympatol verzehnfacht, sodaß 1 mg/kg Adrenalin und 100 mg/kg Sympatol verabfolgt wurden.

Das Ergebnis dieser Untersuchungen geht aus Tabelle 3 hervor.

Tabelle 3: Harnzuckerausscheidung bei Kaninchen nach Sympatol- (100 mg/kg) bzw. Adrenalingabe (1 mg/kg).

Nr.	nach Adrenalin	nach Sympatol
5	9,5 g	—
6	5,0 g	—
7	6,0 g	—
8	7,5 g	—
9	5,0 g	—

Bei allen 5 Tieren führt Adrenalin zu einer ganz beträchtlichen Zuckerausscheidung. Nach Sympatol fehlt eine Glykosurie vollständig. Es kann also die glykogenmobilisierende Wirkung des Sympatols in der Leber nur gering sein, um so mehr, als in diesen Versuchen die zehnfache Menge Sympatol gegeben worden ist wie im voraufgegangenen Versuchsabschnitt.

IV.
Der Einfluß des Sympatols auf die Kreatinurie.

Als letzter und feinster Indikator für eine Schädigung des Kohlehydratstoffwechsels der Muskulatur durch Sympatol diente uns die Untersuchung des Harnes auf Kreatin. Brentano hat ja gezeigt, daß die Kreatinurie ein zuverlässiger und gleichzeitig außerordentlich empfindlicher Test ist für das Auftreten eines Glykogenzerfalles.

Tabelle 4 a: Kreatinurie in mg bei Ratten nach Sympatol (20 mg/kg) bzw. Adrenalin (0,2 mg/kg).

Nr.	in den Tagen nach Adrenalin vorher	1.	2.	3.	Sympatol vorher	nachher
A.	—	2,2	1,5	—	—	—
B.	—	1,5	—	—	—	—

Es wurden Ratten das eine Mal mit Sympatol und ein anderes Mal mit Adrenalin gespritzt in denselben Dosen, wie sie im ersten Versuchsabschnitt verwendet worden waren: Es zeigte sich dabei nach Adrenalin jedesmal eine mäßige Kreatinurie, während auf Sympatol der Harn völlig frei von Kreatin bleibt.

In einer zweiten Versuchsserie wurde das wesentlich empfindlichere Kaninchen als Versuchstier verwendet. Hier kommt es nach einer 24stündigen Hungerperiode schon nach Dosen von 0,1 mg/kg Adrenalin zu kräftiger Kreatinurie, die vier Tage lang andauerte. Im ganzen schieden dabei unsere Versuchstiere nach Adrenalin durchschnittlich 94 mg pro Tier an Kreatin aus. Die Kreatinurie nach Sympatol dagegen dauerte bei dem einen Tier nur einen, bei dem anderen zwei Tage. Es wurde dabei im ganzen nur 13,75 mg Kreatin ausgeschieden.

Tabelle 4 b: Kreatinurie in mg bei Kaninchen nach Sympatol (10 mg/kg) und Adrenalin (0,1 mg/kg) nach 24stündigem Hungern.

Nr.	i. d. Tag. nach Symp. vorher	1.	2.	3.	in den Tagen nach Adrenalin vorher	1.	2.	3.	4.	5.
9	—	10	7,5	—	—	49,0	47,5	10,0	7,5	—
10	—	10	—	—	—	37,0	19,5	10,0	7,5	—

Tabelle 4 c: Kreatinurie in mg bei Kaninchen nach Sympatol (100 mg/kg) und nach Adrenalin (1 mg/kg).

Nr.	i. d. Tag. nach Symp. vorher	1.	2.	3.	in den Tagen nach Adrenalin vorher	1.	2.	3.	4.	5.	6.
1	—	7,5	2,5	—	—	22,5	22,5	—	—	—	—
2	—	7,5	—	—	—	27,5	47,5	12,0	—	—	—
3	—	11,3	—	—	—	57,5	13,8	—	—	—	—
5	—	10,0	—	—	—	42,5	21,3	15,0	10,0	7,5	—
Zusammen:											
	—	36,3	13,8	—	—	150,0	105,1	27,0	10,0	7,5	—
		50,1						299,6			

Nicht viel anders liegen die Verhältnisse, wenn man, ohne voraufgegangene Hungerperiode, die zehnfache Dosis von Sympatol und Adrenalin gibt. Es ist dann die Kreatinurie sogar etwas ge-

ringer als bei der kleineren Dosis. Sie beträgt namlich nach Sympatol im ganzen durchschnittlich 12, 5mg pro Tier, nach Adrenalin dagegen 74,9 mg. Es fällt also auch die Kreatinurie nach Sympatol wesentlich schwächer als nach Adrenalin aus. Ja bei Ratten fehlt sie sogar völlig.

Besprechung der Versuchsergebnisse.

Unsere Versuche weisen alle eindeutig in der gleichen Richtung. Es zeigt sich nämlich dabei, daß Sympatol kaum einen Einfluß auf den Stoffwechsel hat und daß ihm die sympathicotrope Stoffwechselwirkung des Adrenalins fast völlig abgeht. Es führt nämlich im Gegensatz zum Adrenalin kaum zu einem Glykogenschwund in der Muskulatur und nur zu minimaler Glykogenzunahme in der Leber. Es bewirkt so gut wie keine Hyperlactacidaemie und nur eine relativ geringe Steigerung des Blutzuckers. Die Glykosurie, die man bei gesunden Kaninchen nach Adrenalin regelmäßig beobachtet, bleibt nach Sympatol völlig aus. Sympatol führt bei Ratten nicht zu Kreatinurie und macht nur bei dem sehr empfindlichen Kaninchen eine minimale Kreatinausscheidung, die erheblich geringer ist als diejenige nach Adrenalin.

Die Entdeckung, daß das Sympatol in bezug auf den Stoffwechsel sich fast indifferent verhält, ist deswegen erstaunlich und ist deswegen eigentlich ein ganz unerwartetes Ereignis, weil die sympathicatrope Wirkung des Sympatols auf den Kreislauf doch so viel stärker und länger dauernd ist als diejenige des Adrenalins. Es besteht demnach eine ausgesprochene Dissoziation zwischen Kreislauf- und Stoffwechselwirkungen des Sympatols. Es gehen beide nicht parallel mit den entsprechenden Adrenalinwirkungen. Es ist vielmehr beim Sympatol nur der Kreislaufseffekt im Vergleich zum Adrenalin gesteigert, während umgekehrt der Stoffwechseleffekt gegenüber dem Adrenalin erheblich abgeschwächt ist.

Dieser Befund ist nicht nur von erheblichem theoretischem Interesse, sondern erscheint uns auch gleichzeitig von großer praktischer Bedeutung zu sein. Gibt er uns doch die Gewißheit, daß dem Sympatol die toxische Schädigung des Stoffwechsels offenbar ganz abgeht, die wir bei der Anwendung von Adrenalin wohl oder übel mit in Kauf nehmen müssen — eine Gewißheit, die deswegen ärztlich noch von besonderer Bedeutung ist, weil ja das Sympatol als Kreislaufheilmittel dem Adrenalin gegenüber noch eine erhebliche Ueberlegenheit besitzt.

Zusammenfassung.

Dem Sympatol, das dem Adrenalin chemisch und in seiner Wirkung auf den Kreislauf sehr nahe steht, gehen die dem Adrenalin eigentümlichen Wirkungen auf den Stoffwechsel fast völlig ab: Es führt kaum zu einem Glykogenschwund in der Muskulatur; es bewirkt nur eine minimale Steigerung der Blutmilchsäure und eine Hyperglykaemie, die viel geringer ist als die Adrenalinhyperglykaemie; es macht keine Glykosurie und nur eine geringe Kreatinurie. Das Fehlen fast jeder toxischen Nebenwirkung auf den Stoffwechsel macht das Sympatol zu einem besonders zweckmäßigen Kreislaufmittel.

Literatur.

1. Autenrieth und Müller, Münch. med. Wschr. 1911, 899.
2. Baumann, Arch. klin. Chir. 186, 461 (1936).
3. Bertram, Zbl. inn. Med. 1931, 34 (Diskussionsbemerkung).
4. —, Erg. inn. Med. 43, 258 (1932).
5. Brentano, Arch. für exper. Path. 155, 21 (1930).
6. —, Zeitschr. für klin. Med. 120, 249 (1932).
7. —, Zeitschr. für klin. Med. 124, 237 (1933).
8. —, Zeitschr. für exper. Med. 98, 677 (1936).
9. Cori und Cori, J. of biol. Chem. 79, 309 ff. (1928).
10. — —, J. of biol. Chem. 84, 683 (1929).
11. — —, Biochem. Zeitschr. 206, 39 (1929).
12. — —, J. of biol. Chem. 86, 375 (1930).
13. Ehrismann, Dtsch. med. Wschr. 1927, 1263.
14. — und Maloff, Arch. für exper. Path. 136, 172 (1928).
15. v. Euler und Liljestrand, Skand. Arch. für Physiol. 55, 1 (1929).
16. Folin, Zeitschr. für physiol. Chem. 41, 223 (1904).
17. Frank und Kratz, Ther. d. Gegenwart 1932, 394.
18. Hagedorn und Jensen, Biochem. Zeitschr. 135, 46 (1923).
19. Kottlors und Faust, Med. Klin. 1931, 471.
20. Kuschinsky, Arch. für exper. Path. 156, 290 (1930).
21. Lasch, Arch. für exper. Path. 124, 231 (1927).
22. Mendel und Goldscheider, Biochem. Zeitschr. 164, 163 (1925).
23. Mendel, Biochem. Zeitschr. 202, 390 (1928).
24. Pflüger, Das Glykogen und seine Beziehungen zur Zuckerkrankzeit, Bonn 1905 (2. Aufl.).
25. Poczka und Steigerwald, Zeitschr. für exper. Med. 96, 20 (1935).
26. Riesser und Brentano, Arch. für exper. Path. 155, 1 (1930).
27. Rühl, Arch. für exper. Path. 164, 8 (1932).
28. Trendelenburg, Dtsch. med. Wschr. 1930, 1987.

Lebenslauf.

Am 4. Juli 1910 wurde ich, Friedrich Pflug, als Sohn des späteren Oberregierungsrates Edmund Pflug und seiner Frau Charlotte geb. Klein geboren.

Ich besuchte das Paulsen-Realgymnasium in Berlin-Steglitz, das ich Ostern 1929 mit dem Reifezeugnis verließ.

Nach 5 vorklinischen Semestern in Freiburg und Leipzig bestand ich in Leipzig im Juli 1931 das medizinische Vorexamen. Die klinischen Semester belegte ich in Freiburg, Halle und Berlin. Vor dem Berliner ärztlichen Prüfungsausschuß bestand ich am 12. Oktober 1934 das Staatsexamen.

Die Approbation als Arzt wurde mir am 22. Oktober 1935 erteilt, nachdem ich 1 Monat an der I. medizinischen Klinik und 11 Monate an der II. medizinischen Klinik der Charité tätig gewesen war.

Seitdem arbeite ich als Volontärarzt an der II. medizinischen Klinik der Charité.